

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭63-45282

⑤ Int. Cl. 4

識別記号

厅内整理番号

④③公開 昭和63年(1988)2月26日

C 07 D 498/18
A 61 K 31/535
31/54
C 07 D 513/18

ADZ

6664-4C
7252-4C
7252-4C
7822-4C

審査請求 未請求 発明の数 2 (全15頁)

④発明の名称 アシル基及び置換アルキル基を有するリファマイシン誘導体

②特 願 昭62-78994

②出 願 昭62(1987)3月31日

優先權主張

③²昭61(1986)4月14日③³日本(JP)③⁴特願 昭61-85815

⑦発	明	者	山	根	毅	彦	兵庫県明石市大明石町2丁目5番1-1121号
⑦発	明	者	近	藤	秀	雄	兵庫県高砂市西畑4-3-2
⑦発	明	者	布	施	佳	秀	兵庫県高砂市西畑3-1-6-403
⑦発	明	者	橋	爪	卓	士	兵庫県高砂市高砂町沖浜町2-63
⑦発	明	者	狩	野	文	彦	兵庫県高砂市高砂町沖浜町2-63
⑦発	明	者	山	下	勝	治	兵庫県神戸市須磨区高倉台8-14-10
⑦発	明	者	細	江	和	典	兵庫県高砂市西畑3-8-5
⑦発	明	者	渡	辺		清	兵庫県明石市松ヶ丘5-15-41
⑦出	願	人	鐘淵化学工業株式会社				大阪府大阪市北区中之島3丁目2番4号
⑦代	理	人	弁理士 浅野 真一				

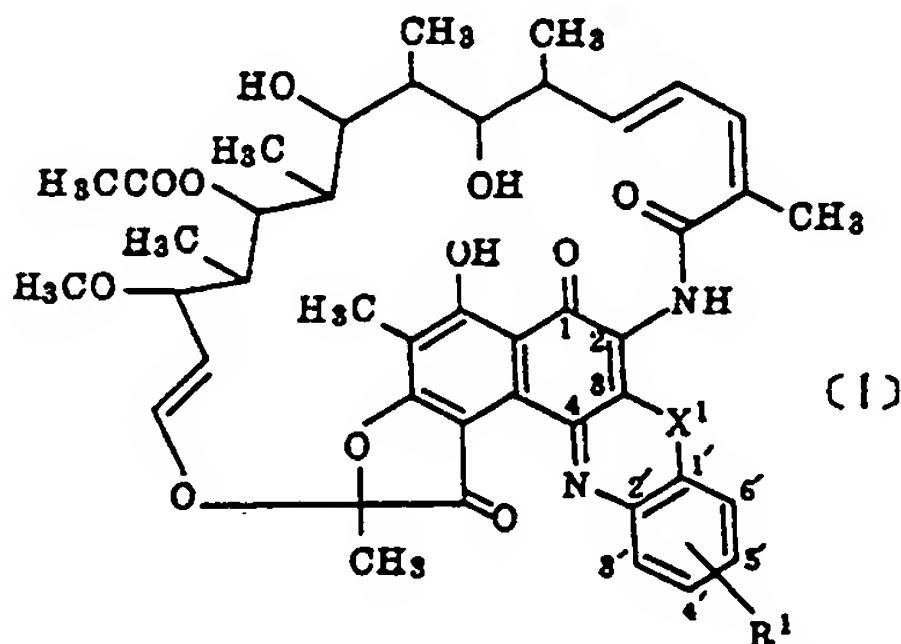
明 細 書

1. 発明の名称

アシル基及び置換アルキル基を有するリフ
アマイシン誘導体

2. 特許請求の範囲

(1) 下記の式〔I〕で表わされるリファマイシン誘導体およびその塩。



〔式中、 X^1 は酸素原子または硫黄原子を表わし、 R^1 はホルミル基、炭素数1～3のハロゲン置換アルキル基、炭素数1～4のアシル基、もしくは $-(CH_2)_mX^2$ (m は1～4の整数を

示し、 X^2 は水酸基，シアノ基，炭素数1～3のアルコキシ基，テトラピラニルオキシ基，炭素数1～4のアシル基，炭素数1～4のアシルオキシ基。




(R²は水素原子，炭素数1～4のアルキル基，または炭素数1～4のヒドロキシアルキル基を示し、R³は水素原子，炭素数1～4のアルキル基，炭素数1～6のモノまたはジヒドロキシアルキル基，または $-(CH_2)_n-N\begin{smallmatrix} R^4 \\ R^5 \end{smallmatrix}$ (nは1～4の整数を示し、R⁴，R⁵は同一または相異なる炭素数1～3のアルキル基を示す)で表わされる基を示す)で表わされる基、



(X³はCH₂, C=O または酸素原子を示す)
で表わされる基、あるいは



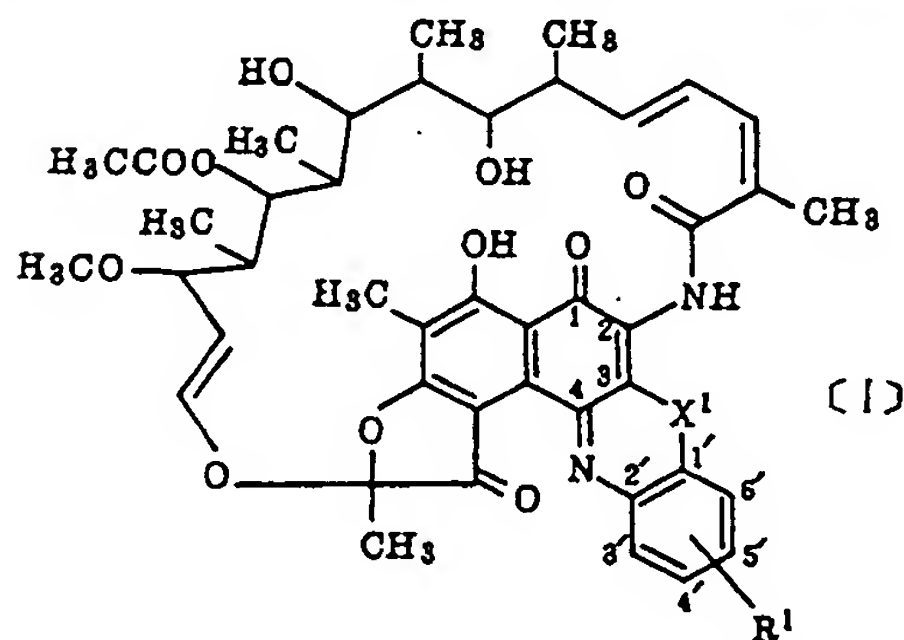
(X⁴は水素原子，炭素数1～4のヒドロキシアルキル基，またはで表わされ

る基を示す)で表わされる基を示す)で表わされる基を表わす。))。

(2) 式〔1〕に於て、 X^1 が酸素原子である特許請求の範囲第1項記載のリファマイシン誘導体およびその塩。

(3) 式〔1〕に於て、 X^1 が硫黄原子である特許請求の範囲第1項記載のリファマイシン誘導体およびその塩。

(4) 下記の式〔1〕で表わされるリファマイシン誘導体またはその塩を有効成分とする抗菌剤。



〔式中、 X^1 は酸素原子または硫黄原子を表わ

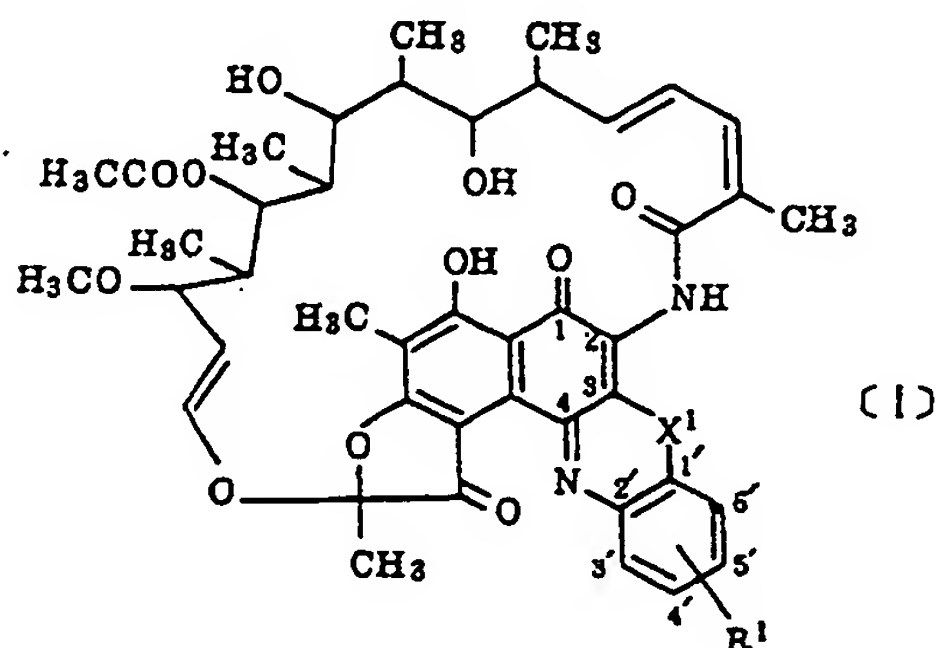
(X^4 は水素原子、炭素数1～4のヒドロキシアルキル基、または $-\text{CH}_2\text{CN}$ で表わされ

る基を示す)で表わされる基を示す)で表わされる基を表わす。))

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は、新規なリファマイシン誘導体またはその塩およびその製造法、並びにこれを有効成分とする抗菌剤に関するものである。更に詳しくは、本発明は式〔1〕



し、 R^1 はホルミル基、炭素数1～3のハロゲン置換アルキル基、炭素数1～4のアシル基、もしくは $-(\text{CH}_2)_m\text{X}^2$ (m は1～4の整数を示し、 X^2 は水酸基、シアノ基、炭素数1～3のアルコキシ基、テトラピラニルオキシ基、炭素数1～4のアシル基、炭素数1～4のアシルオキシ基、



(R^2 は水素原子、炭素数1～4のアルキル基、または炭素数1～4のヒドロキシアルキル基を示し、 R^3 は水素原子、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～6のモノまたはジヒドロキシアルキル基、または $-(\text{CH}_2)_n-\text{N} \begin{array}{l} \text{R}^4 \\ \text{R}^5 \end{array}$ (n は1～4の整数を示し、 R^4 , R^5 は同一または相異なる炭素数1～3のアルキル基を示す)で表わされる基を示す)で表わされる基、



(X^3 は CH_2 , $\text{C}=\text{O}$ または酸素原子を示す)

で表わされる基、あるいは



〔式中、 X^1 は酸素原子または硫黄原子を表わし、 R^1 はホルミル基、炭素数1～3のハロゲン置換アルキル基、炭素数1～4のアシル基、あるいは $-(\text{CH}_2)_m\text{X}^2$ (m は1～4の整数を示し、 X^2 は水酸基、シアノ基、炭素数1～3のアルコキシ基、テトラピラニルオキシ基、炭素数1～4のアシル基、炭素数1～4のアシルオキシ基、



(R^2 は水素原子、炭素数1～4のアルキル基、または炭素数1～4のヒドロキシアルキル基を示し、 R^3 は水素原子、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～6のモノまたはジヒドロアルキル基、または $-(\text{CH}_2)_n-\text{N} \begin{array}{l} \text{R}^4 \\ \text{R}^5 \end{array}$ (n は1～4の整数を示し、 R^4 , R^5 は同一または相異なる炭素数1～3のアルキル基を示す)で表わされる基を示す)で表わされる基、



(X^3 は CH_2 , $\text{C}=\text{O}$ または酸素原子を示す)で表わされる基、あるいは



(X^4 は水素原子、炭素数1~4のヒドロキシアルキル基、または $-\text{CH}_2\text{CN}-\text{O}$ で表わされる基を示す)

す)で表わされる基を示す)で表わされる基を表わす)で表わされる新規リファマイシン誘導体またはその塩およびこれを有効成分とする抗菌剤に関するものである。

(従来の技術)

本発明によるリファマイシン誘導体は文献等に記載のない新規化合物である。

(問題を解決するための手段および作用効果)

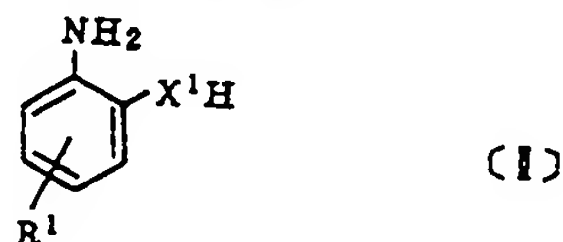
本発明者らは新しい抗菌剤を開発するため、各種リファマイシン誘導体を合成し、その抗菌力を調べた結果、前記式〔I〕で表わされる新規リファマイシン誘導体が優れた抗菌力を有することを見出し本発明に到達した。

本発明による前記式〔I〕で表わされる新規リファマイシン誘導体は、多くの有機溶媒、クロロホルム、塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素類、メチルアルコール、エチルアルコール等のアルコ

の塩がある。

本発明による前記式〔I〕で表わされる新規リファマイシン誘導体の製造は次の様にして行なうことができる。

(i) リファマイシンSまたは3-ハロゲノリファマイシンSに、式〔I〕



(X^1, R^1 は前述の通り)で表わされる化合物またはその亜鉛、銀等との塩を反応させることによつて合成することができる。反応に用いることができる3-ハロゲノリファマイシンSとしては3-クロロリファマイシンS、3-ブロモリファマイシンS、3-ヨードリファマイシンSなどが挙げられる。

(ii) R^1 が炭素数1~4のアシル基である式〔I〕で表わされるリファマイシン誘導体は、 R^1 が $-\text{CHR}^6$ (R^6 は水素原子または炭素数1~3の

ール類、ギ酸メチル、酢酸エチル等のエステル類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類に可溶である。

本発明による前記式〔I〕で表わされる新規リファマイシン誘導体は塩基と塩を形成することが可能である。また、前記式〔I〕で表わされる新規リファマイシンのうち、 R^1 中に塩基性の残基を含むものは酸と塩を形成することが可能である。塩を形成するために用いることができる塩基または酸としては式〔I〕で表わされるリファマイシン誘導体と造塩可能な任意のものを選ぶことができる。具体的な塩基との塩の例としては(1)金属塩、特にアルカリ金属塩、アルカリ土類金属との塩、(2)アンモニウム塩、(3)アミン塩、特にメチルアミン、エチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、ピロリジン、モルホリン、ヘキサメチレンジアミン等との塩がある。また酸との塩の例としては(1)硫酸、塩酸等の鉱酸との塩、(2)p-トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、酢酸等の有機酸と

アルキル基を示す)で表わされる基である式〔I〕で表わされるリファマイシン誘導体を二酸化マンガン等で酸化することにより合成することができる。出発原料となる R^1 が $-\text{CHR}^6$ (R^6 は前述の通り)で表わされる基である式〔I〕で表わされるリファマイシン誘導体は(1)に記載した方法により合成することができる。

(iii) R^1 が $-(\text{CH}_2)_m\text{X}^2$ (m は前述の通りであり、 X^2 は炭素数1~4のアシル基である)で表わされる基である式〔I〕で表わされるリファマイシン誘導体は、 R^1 が $-(\text{CH}_2)_m\text{CHR}^7$ (m は前述の通りであり、 R^7 は水素原子または炭素数1~3のアルキル基を示す)で表わされる基である式〔I〕で表わされるリファマイシン誘導体を二酸化マンガン等で酸化することにより合成することができる。出発原料となる R^1 が $-(\text{CH}_2)_m\text{CHR}^7$ (m, R^7 は前述の通り)で表わされる基である式〔I〕で表わされるリファマイ

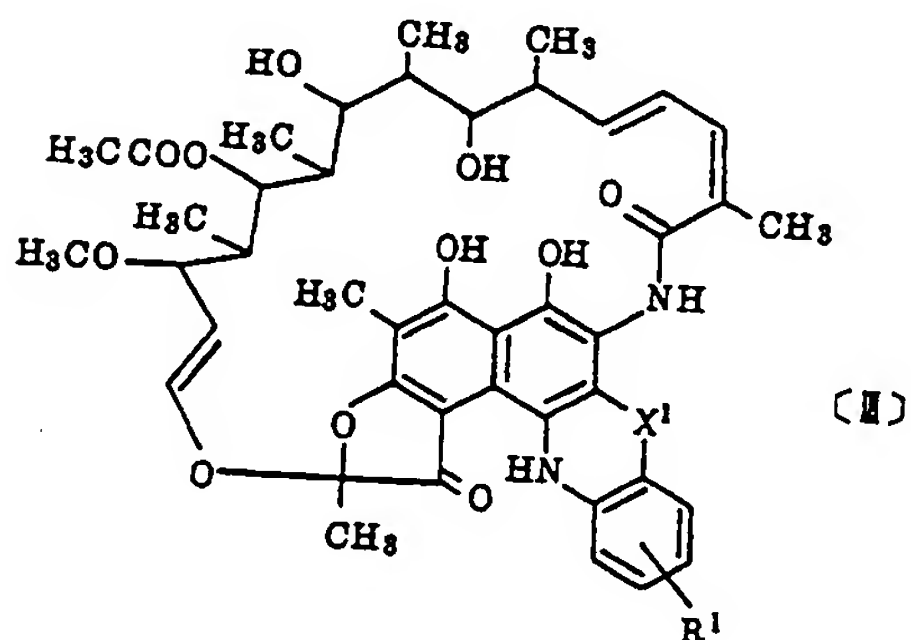
シン誘導体は、(I)に記載した方法により合成することができる。

(V) R^1 が $-(CH_2)_mOH$ (m は前述の通り)で表わされる基である式(I)で表わされるリファマイシン誘導体は、 R^1 が $-(CH_2)_{m-1}CHO$ (m は前述の通り)で表わされる基であるリファマイシン誘導体を水素化ほう素ナトリウム等の還元剤を用いて還元することにより合成することができる。

(VI) R^1 が $-(CH_2)_mX^2$ (m は前述の通りであり、 X^2 は $N \begin{smallmatrix} R^2 \\ R^3 \end{smallmatrix}$ (R^2, R^3 は前述の通り)で表わされる基、 $N \begin{smallmatrix} R^2 \\ R^3 \end{smallmatrix} X^3$ (X^3 は前述の通り)で表わされる基、または $N \begin{smallmatrix} R^2 \\ R^3 \end{smallmatrix} NX^4$ (X^4 は前述の通り)で表わされる基である)で表わされるリファマイシン誘導体は、 R^1 が $-(CH_2)_{m-1}CHO$ (m は前述の通り)である式(I)で表わされるリファマイシン誘導体と $HN \begin{smallmatrix} R^2 \\ R^3 \end{smallmatrix}$ (R^2, R^3 は前述の通り)で表わされる化合物、 $HN \begin{smallmatrix} R^2 \\ R^3 \end{smallmatrix} X^3$ (X^3 は前述の通り)で表わされる化合物、または $HN \begin{smallmatrix} R^2 \\ R^3 \end{smallmatrix} NX^4$ (X^4 は前述の通り)で表わされる化合物とをシアノ水素

化ほう素ナトリウム、ラネーニッケル等の還元剤存在下に反応させることによつて合成することができる。

(VII) 5'位に R^1 が $-CH_2X^2$ (X^2 は $N \begin{smallmatrix} R^2 \\ R^3 \end{smallmatrix}$ (R^2, R^3 は前述の通り)で表わされる基、 $N \begin{smallmatrix} R^2 \\ R^3 \end{smallmatrix} X^3$ (X^3 は前述の通り)で表わされる基、または $N \begin{smallmatrix} R^2 \\ R^3 \end{smallmatrix} NX^4$ (X^4 は前述の通り)で表わされる基である)で表わされる基を有する式(I)で表わされるリファマイシン誘導体は、5'位がメチル基である式(I)で表わされるリファマイシン誘導体に、 $HN \begin{smallmatrix} R^2 \\ R^3 \end{smallmatrix}$ (R^2, R^3 は前述の通り)、 $HN \begin{smallmatrix} R^2 \\ R^3 \end{smallmatrix} X^3$ (X^3 は前述の通り)で表わされる基、または $HN \begin{smallmatrix} R^2 \\ R^3 \end{smallmatrix} NX^4$ (X^4 は前述の通り)で表わされる化合物を二酸化マンガンの酸化剤の存在下あるいは非存在下に反応させることによつて合成することができる。式(I)で表わされる新規リファマイシン誘導体はアスコルビン酸等の還元剤により式(II)



(X^1, R^1 は前述の通り)で表わされる誘導体とすることも可能である。式(II)で表わされるリファマイシン誘導体も新規であり、強い抗菌力を有する。

本発明による式(I)で表わされるリファマイシン誘導体は、反応生成物からの分離精製は比較的容易である。即ち、過剰量の反応に用いた試剤、反応溶媒等を除去し、得られた粗生成物を晶析、カラムクロマトグラフィー等により精製することにより目的とするリファマイシン誘導体を得ることができる。

本発明による式(I)で表わされる新規リファマイシン誘導体の代表例を表1に示す。

表1において、薄層クロマトグラフィーはメルク社製シリカゲル60F254薄層クロマトグラフィー用プレート(20×20cm)を用いて行なった。核磁気共鳴スペクトルの測定はテトラメチルシランを内部標準として、特に明記した場合を除き重水素化クロロホルム溶液として行なった。

以下余白

表 1

誘導体番号	X ¹	R ¹ 置換位置	R ¹	結晶形	薄層クロマトグラフィー		導入したR ¹ に由来する核磁気共鳴スペクトルのケミカルシフト値 (δ, ppm)**
					Rf	溶媒系*	
1	O	4'	CF ₃	無定形	0.59	D	ナシ
2	O	4'	CHO	無定形	0.34	A	10.05 (CHO, 1H, s)
3	O	5'	CHO	無定形	0.40	D	10.30 (CHO, 1H, s)
4	O	4'	COCH ₃	無定形	0.39	I	3.71 (CH ₃ CO, 3H, s)
5	O	4'	CH ₂ OH	無定形	0.37	F	4.75 (-CH ₂ OH, 2H, s)***1
6	O	4'	CH ₂ CH ₂ OH	針状	0.30	A	2.70 (-CH ₂ CH ₂ OH, 2H, br) 4.00 (-CH ₂ CH ₂ OH, 2H, +)
7	O	5'	CH ₂ OH	無定形	0.30	E	4.59 (-CH ₂ OH, 2H, s)

表 1 (続き)

誘導体番号	X ¹	R ¹ 置換位置	R ¹	結晶形	薄層クロマトグラフィー		導入したR ¹ に由来する核磁気共鳴スペクトルのケミカルシフト値 (δ, ppm)**
					Rf	溶媒系*	
8	O	4'	CH ₂ CN	無定形	0.25	D	3.83 (-CH ₂ CN, 2H, s)
9	O	4'	CH ₂ OCH ₃	無定形	0.36	I	4.58 (-CH ₂ O-, 2H, s) 4.46 (CH ₃ O, 3H, s)
10	O	4'	CH ₂ CH ₂ C(=O)CH ₃	無定形	0.29	D	2.95 (-CH ₂ CH ₂ C=O, 4H, m)
11	O	4'	CH ₂ CH ₂ OC(=O)CH ₃	無定形	0.45	A	3.50 (-CH ₂ CH ₂ OC=O, 2H, +) 4.33 (-CH ₂ CH ₂ OC=O, 2H, +)
12	O	5'	CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	無定形	0.69	G	1.04 (-CH ₃ , 6H, t) 2.54 (NCH ₂ CH ₃ , 4H, q) 3.64 (-CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂ , 2H, s)
13	O	5'	CH ₂ N _(cyclohexyl)	無定形	0.09	D	3.56 (-CH ₂ N, 2H, s)
14	S	4'	CHO	鱗片状	0.47	E	10.13 (CHO, 1H, s)

表 1 (続き)

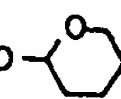
誘導体番号	X ¹	R ¹ 置換位置	R ¹	結晶形	薄層クロマトグラフィー		導入したR ¹ に由来する核磁気共鳴スペクトルのケミカルシフト値 (δ, ppm)**
					Rf	溶媒系*	
15	S	4'	CH ₂ OH	無定形	0.25	E	4.75 (-CH ₂ OH, 2H, s)
16	S	4'	CH ₂ OCH ₃	無定形	0.45	H	3.50 (CH ₃ , 3H, s)
17	S	4'	CH ₂ O- 	無定形	0.44	H	1.75 (ピラン環, 6H, br)
18	S	4'	CH ₂ N $\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \diagup \end{smallmatrix}$ CH ₃	無定形	0.48	H	2.52 (CH ₃ , 3H, s)
19	S	4'	CH ₂ N $\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \diagup \end{smallmatrix}$ CH ₂ CH ₂ OH	無定形	0.36	H	2.90 (NH-CH ₂ CH ₂ OH, 2H, br)
20	S	4'	CH ₂ N $\begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \diagup \end{smallmatrix}$ CH ₂ CH ₂ OH	無定形	0.17	B	2.30 (CH ₃ , 3H, s)
21	S	4'	CH ₂ N $\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \diagup \end{smallmatrix}$ C(CH ₂ OH) ₂ CH ₃	無定形	0.44	H	1.09 (CH ₃ , 3H, s)

表 1 (続き)

誘導体番号	X ¹	R ¹ 置換位置	R ¹	結晶形	薄層クロマトグラフィー		導入したR ¹ に由来する核磁気共鳴スペクトルのケミカルシフト値 (δ, ppm)**
					Rf	溶媒系*	
22	S	4'	CH ₂ N $\begin{smallmatrix} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \\ \diagup \end{smallmatrix}$ CH ₂ CH ₂ OH	無定形	0.32	B	2.73 (-CH ₂ OH, 4H, br)
23	S	4'	CH ₂ N $\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \diagup \end{smallmatrix}$ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	無定形	0.20	H	2.27 (N(CH ₃) ₂ , 6H, s)
24	S	4'	CH ₂ N $\begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \diagup \end{smallmatrix}$ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	無定形	0.45	H	2.25 (N(CH ₃) ₂ , 4H, br)
25	S	4'	CH ₂ N $\begin{smallmatrix} \text{Cyclohexyl} \end{smallmatrix}$	無定形	0.23	E	2.48 (-CH ₂ NCH ₂ -, 4H, br)
26	S	4'	CH ₂ N $\begin{smallmatrix} \text{Cyclohexyl} \\ \text{C=O} \end{smallmatrix}$	無定形	0.27	E	2.45 (-CH ₂ C(=O)CH ₂ -, 4H, t) 2.79 (-CH ₂ NCH ₂ -, 4H, t)
27	S	4'	CH ₂ N $\begin{smallmatrix} \text{Cyclohexyl} \\ \text{O} \end{smallmatrix}$	無定形	0.17	A	2.53 (-CH ₂ NCH ₂ -, 4H, br)
28	S	4'	CH ₂ N $\begin{smallmatrix} \text{Cyclohexyl} \\ \text{NH} \end{smallmatrix}$	無定形	0.38	H	2.93 (-CH ₂ NCH ₂ -, 4H, br)

表 1 (続き)

誘導体番号	X ¹	R ¹ 置換位置	R ¹	結晶形	薄層クロマトグラフィー		導入した R ¹ に由来する核磁気共鳴スペクトルのケミカルシフト値 (δ, ppm) **
					R _f	溶媒系*	
29	S	4'	<chem>CH2N1CCCCN1CH2CH2OH</chem>	無定形	0.49	H	2.58 (ピペラジン環, 4H, br)
30	S	4'	<chem>CH2N1CCCCN1CH2C(=O)N2CCCCO2</chem>	無定形	0.28	C	2.57 (ピペラジン環, 4H, br)

* 溶媒系

- A : 酢酸エチル
 B : 酢酸エチル / メタノール = 9 / 1
 C : 酢酸エチル / メタノール = 2 / 1
 D : クロロホルム / アセトン = 9 / 1
 E : クロロホルム / アセトン = 8 / 2
 F : クロロホルム / アセトン = 7 / 3
 G : クロロホルム / メタノール = 9 / 1
 H : クロロホルム / メタノール = 8 / 2
 I : 酢酸ブチル

** 表中の略号

s : singlet, t : triplet, br : broad

***1 溶媒 CDCl₃ + CD₃OD

本発明によるリファマイシン誘導体は、グラム陽性菌及び抗酸性菌に対して強い抗菌力を示す。本発明による新規リファマイシン誘導体の抗菌力を日本化学療法学会標準法〔日本化学療法学会誌、第29巻、76頁(1981)〕に準じた方法により調べた。代表例を表2に示す。表2から明らかな様に本発明による新規リファマイシン誘導体は、グラム陽性菌及び抗酸性菌に対して強い抗菌力を示すことが分る。なお、表中の誘導体番号は表1の誘導体番号に対応するものである。

本発明による新規リファマイシン誘導体を1000mg/kgの割合でマウスに経口投与したが、何らの毒性を示さず、本発明による新規リファマイシン誘導体は低毒性であることが分った。

以下余白

表 2 各種微生物に対する最小発育阻止濃度

被検菌	被検誘導体	単位: $\mu\text{g}/\text{ml}$								
		1	2	3	4	5	6	7	8	9
ミクロコッカス・ルテウス IFO 12708 (<i>Micrococcus luteus</i>)		0.16	0.04	0.08	0.02 \geq	0.02 \geq	0.02 \geq	0.02 \geq	0.02 \geq	0.02 \geq
バチルス・ズブチリス IFO 3134 (<i>Bacillus subtilis</i>)		0.63	0.04	0.08	0.04	0.02 \geq	0.02 \geq	0.02 \geq	0.02 \geq	0.02 \geq
スタヒロコッカス・アウレウス IFO 12732 (<i>Staphylococcus aureus</i>)		0.32	0.16	0.02	0.02 \geq	0.02 \geq	0.02 \geq	0.02 \geq	0.02 \geq	0.02 \geq
エシエリヒア・コーリ IFO 12734 (<i>Escherichia coli</i>)		>10	10	>10	10	5	5	5	5	5
クレブシエラ・ニューモニア IFO 3512 (<i>Klebsiella pneumoniae</i>)		>10	>10	>10	5	2.5	2.5	>10	0.16	0.63
ミコバクテリウム・スメグマチス ATCC 607 (<i>Mycobacterium smegmatis</i>)		1.25	0.63	1.25	2.5	5	1.25	1.25	2.5	1.25

表 2 (続き)

被検菌	被検誘導体	単位: $\mu\text{g}/\text{ml}$						
		10	11	13	14	15	27	リファンピシン (既存薬)
ミクロコッカス・ルテウス IFO 12708 (<i>Micrococcus luteus</i>)		0.02 \geq	0.02 \geq	0.02 \geq	0.16	0.02	0.04	0.02 \geq
バチルス・ズブチリス IFO 3134 (<i>Bacillus subtilis</i>)		0.02 \geq	0.02 \geq	0.02 \geq	0.81	0.08	0.16	0.04
スタヒロコッカス・アウレウス IFO 12732 (<i>Staphylococcus aureus</i>)		0.02 \geq	0.02 \geq	0.02 \geq	5	0.08	0.16	0.02 \geq
エシエリヒア・コーリ IFO 12734 (<i>Escherichia coli</i>)		5	5	10	>10	2.5	5	10
クレブシエラ・ニューモニア IFO 3512 (<i>Klebsiella pneumoniae</i>)		0.63	0.63	5	>10	2.5	10	5
ミコバクテリウム・スメグマチス ATCC 607 (<i>Mycobacterium smegmatis</i>)		1.25	2.5	1.25	1.25	2.5	10	10

本発明による新規リファマイシン誘導体を有効成分として含有する抗菌剤の製剤としては、経口、経腸または非経口的投与による製剤のいずれをも選ぶことができる。具体的製剤としては、錠剤、カプセル剤、細粒剤、シロップ剤、坐薬、軟膏剤等を挙げることができる。本発明による抗菌剤の製剤の担体としては、経口、経腸、その他非経口的に投与するために適した有機または無機の固体または液体の、通常は不活性な薬学的担体材料が用いられる。具体的には、例えば結晶性セルロース、ゼラチン、乳糖、澱粉、ステアリン酸マグネシウム、タルク、植物性および動物性脂肪および油、ガム、ポリアルキレングリコールがある。製剤中の担体に対する本発明の抗菌剤の割合は0.2～100%の間で変化させることができる。また、本発明による抗菌剤は、これと両立性の他の抗菌剤その他の医薬を含むことができる。この場合、本発明による抗菌剤が、その製剤中の主成分でなくともよいことはいうまでもない。

本発明による抗菌剤は、一般に所望の作用が副

(溶出液はそれぞれ酢酸エチル-n-ヘキサン1:1およびクロロホルム-アセトン9:1)精製し、目的とする誘導体1を2.44g得た。

実施例2 誘導体2および5の合成

エタノール2ℓに4-ヒドロキシ-3-ニトロベンズアルデヒド83.5gと水素化ほう素ナトリウム40gとを加えて6時間加熱還流した後、反応混合物を大量の水に投入した。そこへ10%塩酸を加えて酸性とし、酢酸エチルを用いて抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムを用いて脱水後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルを担体とするカラムクロマトグラフィー(溶出液はクロロホルム-アセトン95:5)により精製して35.5gの4-ヒドロキシ-3-ニトロベンジルアルコールを得た。

得られた4-ヒドロキシ-3-ニトロベンジルアルコールをエタノール1ℓに溶解し、パラジウム炭素(5%)3.5gを加えて常温常圧で8時間水素添加した。触媒を濾過除去後、溶媒を留去して16.0gの3-アミノ-4-ヒドロキシベンジ

作用を伴うことなく達成される投与量で投与される。その具体的な値は医師の判断で決定されるべきであるが、一般に成人1日当り10mg～10g、好ましくは20mg～5g程度で投与されるのが普通であろう。なお、本発明の抗菌剤は有効成分として1mg～5g、好ましくは3mg～1gの単位の薬学的製剤として投与することができる。

(実施例)

本発明の理解を一層明確なものとするために実施例を挙げて説明するが、これらは例示に過ぎず、本発明を限定するものではない。

実施例1 誘導体1の合成

トルエン100mlにリファマイシンS 3.48gと2-アミノ-4-トリフルオロメチルフェノール0.89gとを加えて60℃で16時間攪拌後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をエタノール100mlに溶解し、二酸化マンガン3.48gを加え、室温で21時間攪拌した。この反応混合物から不溶物を濾別し、溶媒を減圧留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで2回

ルアルコール粗生成物を得た。

得られた3-アミノ-4-ヒドロキシベンジルアルコール粗生成物13.91gにリファマイシンS 69.58gとベンゼン2ℓとを加えて18.5時間50℃で加熱攪拌し、次いで濃縮後メタノール1ℓと二酸化マンガン139.16gとを加えて一晚室温で攪拌した。反応混合物を濾過し、溶媒を留去して得た残渣をシリカゲルを担体とするカラムクロマトグラフィーにより2度(溶出液はそれぞれクロロホルム-アセトン95:5～7:3および酢酸エチル-n-ヘキサン1:5～8:2)精製し、誘導体2を14.45gおよび誘導体5を10.8g得た。

実施例3 誘導体3および7の合成

N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)40mlに3-ヒドロキシ-4-ニトロベンズアルデヒド10.0gを溶解し、これに水素化ほう素ナトリウム4.54gのDMF溶液60mlを室温攪拌下に滴下し、更に室温で2時間攪拌した。反応混合物から溶媒を留去して水300mlを加えた。これを塩

酸酸性とし、生じた沈澱を濾別、水洗、乾燥して、3-ヒドロキシ-4-ニトロベンジルアルコール5.8gを得た。

得られた3-ヒドロキシ-4-ニトロベンジルアルコールをエタノール200mlに溶解し、パラジウム炭素(5%)0.29gを加えて常温、1.9kg/cm²で3.5時間水素添加した。触媒を除去後、活性炭5gを加えて濾過して濾過し、4-アミノ-3-ヒドロキシベンジルアルコール粗生成物3.31gを得た。

得られた4-アミノ-3-ヒドロキシベンジルアルコール粗生成物3.31gにリファマイシンS 16.7gとベンゼン1000mlとを加えて、6.5時間加熱還流し、次いで濃縮後メタノール500mlと二酸化マンガンを16.7gとを加えて一晩室温で攪拌した。反応混合物を濾過し、溶媒を留去して得た残渣をシリカゲルを担体とするカラムクロマトグラフィーで2回(展開溶媒はクロロホルム-アセトン95:5~7:3)精製し、5.3gの誘導体3および0.39gの誘導体7を得た。

を加え、室温で2日間攪拌した。この反応混合物より不溶物を濾別し、溶媒を減圧留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液はクロロホルム-アセトン9:1)により精製して、目的とする誘導体4を2.01g得た。

実施例5 誘導体6の合成

酢酸50mlに4-(2-ヒドロキシエチル)フェノール5.53gを加えて氷冷攪拌し、硝酸(比重1.38)8mlを加えて氷冷しながら50分間、次いで室温で20分間攪拌した。そこへ水200mlを加えて炭酸水素ナトリウムで中和後、エーテルで5回抽出(計300ml)、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。そして溶媒を減圧留去して得た油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液はクロロホルム-アセトン19:1)に付し、4-(2-ヒドロキシエチル)-2-ニトロフェノール1.48gと4-(2-アセトキシエチル)-2-ニトロフェノール0.66gとを得た。

4-(2-ヒドロキシエチル)-2-ニトロフェノール1.48gと亜ニチオン酸ナトリウム3.00

実施例4 誘導体4の合成

p-ヒドロキシアセトフェノン5.08gを酢酸40mlに溶解後、氷冷し、硝酸(比重1.38)5.7mlを加えて30分間攪拌した。次に室温にもどして更に50分間攪拌後、水200mlを加えて生成した沈澱を濾取、水洗した。この沈澱をエタノールより2度再結晶して4-ヒドロキシ-3-ニトロアセトフェノン2.59gを得た。

この4-ヒドロキシ-3-ニトロアセトフェノン1.15gをエタノール100mlに溶解し、5%パラジウム炭素0.056gを加えて常温常圧で水素を11時間通気した。この反応混合物を濾過して濾液から溶媒を減圧留去し、得られた残渣を水より晶析して3-アミノ-4-ヒドロキシアセトフェノン0.73gを得た。

トルエン80mlにリファマイシンS 2.78gと3-アミノ-4-ヒドロキシアセトフェノン0.56gとを加え、60℃で3時間攪拌した。反応混合物より溶媒を減圧留去した後、残渣をエタノール80mlに溶解して二酸化マンガンを2.78g

gとを水50mlに加えて90℃で30分間攪拌した。亜ニチオン酸ナトリウム3.00gを追加して90℃で更に30分間攪拌後、室温に冷却し、炭酸ナトリウムで中和した。この反応混合物より酢酸エチルで5回抽出(計300ml)し、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。そして溶媒を減圧留去する事により、2-アミノ-4-(2-ヒドロキシエチル)フェノール粗生成物0.50gを得た。

リファマイシンS 2.27gと上記で得た2-アミノ-4-ヒドロキシエチルフェノール粗生成物0.50gをトルエン40mlに溶解し、60℃で42.5時間攪拌反応させた。反応溶媒を減圧下で除去し、残渣をエタノール40mlに溶解し、二酸化マンガンを2.27gを加え、室温で72時間攪拌反応させた。濾過助剤を用い二酸化マンガンを濾別し、溶媒を減圧下で除去した。残渣をワコーゲル® C-200を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液はクロロホルム-アセトン8:2)で精製し、次いで酢酸エチル-n-ヘキ

サンより晶析し、0.88gの目的とする誘導体6を得た。

実施例6 誘導体8の合成

酢酸50mlにp-ヒドロキシベンジルシアニド5.33gを加えて氷冷撹拌し、硝酸(比重1.38)8mlを加えて氷冷しながら90分間撹拌した。そこへ水200mlを加えて生じた沈澱を濾取して水洗し、減圧乾燥する事により4-ヒドロキシ-3-ニトロベンジルシアニド6.10gを得た。

この4-ヒドロキシ-3-ニトロベンジルシアニド2.85gと亜二チオン酸ナトリウム6.00gとを水100mlに加えて90℃で20分間撹拌した。亜二チオン酸ナトリウム6.00gを追加して90℃で更に30分間撹拌後、室温に冷却して炭酸水素ナトリウムで中和した。この反応混合物より酢酸エチルで5回抽出(計300ml)、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。そして溶媒を減圧留去する事により、3-アミノ-4-ヒドロキシベンジルシアニド粗生成物1.32gを得た。

リファマイシンS 6.20gと上記で得た2-

200mlを加えて炭酸水素ナトリウムで中和した。次いで、酢酸エチルで4回抽出(計200ml)し、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液はクロロホルム)により精製して4-メトキシメチル-2-ニトロフェノール1.08gを得た。これに水40mlとエタノール10mlとの混合液及び亜二チオン酸ナトリウム2.21gを加えて80℃で20分間撹拌した。亜二チオン酸ナトリウム2.21gを追加して80℃で更に70分間撹拌後、室温に冷却して炭酸水素ナトリウムを加えて中和した。この反応混合物より酢酸エチルで5回抽出(計250ml)し、抽出液を少量の飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。抽出液の溶媒を減圧留去する事により2-アミノ-4-(メトキシメチル)フェノール粗生成物0.47gを得た。

トルエン60mlにリファマイシンS 2.13gと2-アミノ-4-(メトキシメチル)フェノール粗生成物0.47gとを加え、60℃で一晩撹拌

アミノ-4-シアノメチルフェノール粗生成物

1.32gをトルエン100mlに溶解し、60℃で22時間撹拌反応させた。反応溶媒を減圧下で除去し、残渣をエタノール100mlに溶解し、二酸化マンガン6.20gを加え、室温で24時間撹拌反応させた。過剰剤を用いて二酸化マンガンを濾別し溶媒を減圧下で除去した。残渣をワコーゲル® C-200を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液はクロロホルム-アセトン9:1)を2度繰り返し精製し、部分精製物2.83gを得た。そのうち0.20gの部分精製物を高速分取液体クロマトグラフィー(カラム:YMC-Pack S-343 1-15 ODS(山善興)、展開溶媒:アセトニトリル-水(8:2))を用いて精製し0.19gの目的とする誘導体8を得た。

実施例7 誘導体9の合成

p-メトキシメチルフェノール2.37gを酢酸20mlに溶解して氷冷し、そこへ硝酸(比重1.38)1.4mlと酢酸15mlとの混合液を撹拌しながら10分間で滴下した。室温で90分間撹拌後、水

した。反応混合物より溶媒を減圧留去した後、残渣をエタノール60mlに溶解し、二酸化マンガン2.13gを加え、室温で2日間撹拌した。この反応混合物より不溶物を濾別し、溶媒を減圧留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液はクロロホルム-アセトン9:1)により精製し、目的とする誘導体9を1.41g得た。

実施例8 誘導体10の合成

水50mlに1-(4-ヒドロキシフェニル)-3-ブタノン10.0gを懸濁させ、氷冷下61%硝酸9.1mlを滴下し、室温に戻して2時間撹拌反応させた。反応液を酢酸エチル200mlを用いて抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液はクロロホルム)で精製し、1-(4-ヒドロキシ-3-ニトロフェニル)-3-ブタノン8.09gを得た。

1-(4-ヒドロキシ-3-ニトロフェニル)-3-ブタノン8.09gをエタノール320mlに

溶解し、10%パラジウム炭素触媒0.8gを加え、常圧室温で5時間水素を導入した。過剰剤を用い触媒を濾別し、減圧下に溶媒を留去し、1-(3-アミノ-4-ヒドロキシフェニル)-3-ブタノン粗生成物7.01gを得た。

リファマイシンS 22.95gと上記で得た1-(3-アミノ-4-ヒドロキシフェニル)-3-ブタノン粗生成物7.01gをトルエン450mlに溶解し、室温で1昼夜攪拌反応させた。以下、実施例1と同様に処理して、目的とする誘導体10を5.11g得た。

実施例9 誘導体11の合成

実施例5に記載した方法により得た4-(2-アセトキシエチル)-2-ニトロフェノール0.66g、亜二チオン酸ナトリウム1.00g及び水20mlを用い、実施例5に記載した方法により、4-(2-アセトキシエチル)-2-アミノフェノール粗生成物0.20gを得た。

リファマイシンS 0.70gと上記で得た2-アミノ-4-アセトキシエチルフェノール粗生成

10分間で滴下した。更に室温で1時間攪拌後、水100mlを加えて1N塩酸で中和した。この反応混合物からエーテルで2度抽出し、抽出液を水で2回、飽和食塩水で1回洗浄した。次いで抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して得た残渣2.62gをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液はクロロホルム-アセトン9:1)及び精製用シリカゲル薄層クロマトグラフィー(展開液は酢酸n-ブチル)により精製して5-(N,N-ジエチルアミノ)メチル-2-ニトロフェノール0.74gを得た。

これを実施例2と同様の方法で水素添加し、2-アミノ-5-(N,N-ジエチルアミノ)メチルフェノール0.75gを得た。これとリファマイシンS 1.04gとベンゼン150mlとを用い実施例2と同様の方法により目的とする誘導体12を0.26g得た。

実施例11 誘導体13の合成

W. Kumpらの方法〔ヘルベティカ・キミカ・アクタ(Helv. Chim. Acta)、56巻、2348頁、

物0.20gをトルエン15mlに溶解し、60℃、19.5時間攪拌反応させた。反応溶媒を減圧下で除去し、残渣をエタノール15mlに溶解し、二酸化マンガン0.70gを加え、室温で31時間攪拌反応させた。過剰剤を用い二酸化マンガンを濾別し、溶媒を減圧下で除去した。残渣をワコーゲル®C-200を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液はクロロホルム-アセトン8:2)を3度繰り返し精製し、部分精製物0.59gを得た。このうち0.20gの部分精製物を高速分取液体クロマトグラフィー(カラム:YMC-Pack S-343 1-15 ODS(山善興)、展開溶媒:アセトニトリル-水(8:2))を用いて精製し、0.18gの目的とする誘導体11を得た。

実施例10 誘導体12の合成

ジエチルアミン2.6mlと3-ヒドロキシ-4-ニトロベンズアルデヒド3.34gとをメタノール15mlに溶解し、シアノ水素化ほう素ナトリウム0.48gのメタノール溶液5mlを室温攪拌下に

1978年)に従って合成した5'-メチルベンゾキサジノリファマイシン0.79gをジメチルスルホキシド10mlに溶解し、ピペリジン0.15mlと二酸化マンガン0.79gを加え、室温で攪拌一昼夜反応させた。反応液に酢酸エチル300mlを加え、過剰剤を用いて二酸化マンガンを濾別した。濾液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液は酢酸エチル)を3度繰り返し精製し、目的とする誘導体13を0.09g得た。

実施例12 誘導体14の合成

Na₂S·9H₂O 194.1gの800ml水溶液中に4-クロロ-3-ニトロベンズアルデヒド50gを加え8時間加熱還流後放冷し、反応液をエーテルで抽出洗浄した。水層に塩化ナトリウムを加え飽和させ、生じた2-アミノ-4-ホルミルチオフェノールナトリウム塩の沈殿を濾取し、乾燥させ33.3gの残渣を得た。得られた残渣を水600mlに溶解し、不溶物を濾別し、濾液に塩化

亜鉛濃厚水溶液を氷冷下に徐々に加えた。生じた黄色の沈澱を濾取し、水、メタノールで洗浄後、乾燥し、2-アミノ-4-ホルミルチオフェノール亜鉛塩を29.1g得た。

得られた2-アミノ-4-ホルミルチオフェノール亜鉛塩24.3gを細かく砕きエタノール800mlに懸濁し、3-ブロモリファマイシンS（特開昭54-95599に記載の方法に従って合成）100gを加えて室温で3時間攪拌した。不溶物を濾別し、濾液の溶媒を減圧下に留去し、残渣をクロロホルムに溶解し、水洗した。クロロホルム層のクロロホルムを減圧下に留去し得られた残渣をワコーゲル® C-200を担体とするシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液はクロロホルム-アセトン95:5）により精製して59.3gの目的とする誘導体14を得た。

実施例13 誘導体15の合成

実施例12で得た誘導体14 30gを210mlのエタノールに溶解し、これを氷水で冷却した。これにエタノール11mlに溶解した水素化ほう素

ルホルムアミド-水に溶解し、食塩を加えて再度沈澱を生じさせた。得られた沈澱を濾別、乾燥し2-アミノ-4-メトキシメチルチオフェノール亜鉛塩0.57gを得た。

得られた2-アミノ-4-メトキシメチルチオフェノール亜鉛塩0.33gを細かく砕きエタノール10mlに懸濁し、3-ブロモリファマイシンS 1.24gとを加え、室温で4時間攪拌した。不溶物を濾別し、濾液の溶媒を減圧下に留去し、残渣をクロロホルムに溶解し、水洗した。クロロホルム層のクロロホルムを減圧下に留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液はクロロホルム-アセトン95:5）により精製して、0.28gの目的とする誘導体16を得た。

実施例15 誘導体17の合成

4-クロロ-3-ニトロベンジルアルコール3.75gを塩化メチレン20mlに溶解し、3,4-ジヒドロピラン2.1mlおよびp-トルエンスルホン酸ピリジニウム塩0.5gを加え、室温で6時間

ナトリウム0.27gを加え、30分間攪拌した。反応液を濃縮乾固し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液はクロロホルム-アセトン95:5）により精製して28.8gの目的とする誘導体15を得た。

実施例14 誘導体16の合成

4-クロロ-3-ニトロベンジルアルコール1.88gをアセトン20mlに溶解し、これに乾燥脱水した炭酸カリウム1.52gを懸濁し、ヨウ化メチル0.75mlを加え、室温で24時間攪拌した。反応液を濾過後、減圧乾固し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液はクロロホルム）により精製して1-クロロ-4-メトキシメチル-2-ニトロベンゼン0.68gを得た。

得られた1-クロロ-4-メトキシメチル-2-ニトロベンゼン1.08gを $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ 3.85gの25ml水溶液に加え、16時間加熱還流放冷した。反応液を濾過し、濾液に細かく砕いた塩化亜鉛1.84gを加え、室温で6時間攪拌した。生じた沈澱を濾別し、得られた沈澱をN,N-ジメチ

ルホルムアミド-水に溶解し、食塩を加えて再度沈澱を生じさせた。得られた沈澱を濾別、乾燥し2-アミノ-4-メトキシメチルチオフェノール亜鉛塩0.57gを得た。

以下、化合物Aを実施例12と同様に処理して3-ブロモリファマイシンS 1.39gから目的とする誘導体17を0.16g得た。

実施例16 誘導体18の合成

5mlのメタノールにメチルアミン塩酸塩284mgを溶解し、水酸化ナトリウム157mgを加え、実施例12に記載した方法に従って合成した誘導体14 580mgをメタノール5mlに溶解したものを加えた。次いで、これにシアノ水素化ほう素ナトリウム26mgをメタノール5mlに溶解したものを加え、室温で6時間攪拌した。反応混合物に二酸化マンガンを350mgを加え、5分間攪拌し、濾別した。濾液に酢酸エチルを加えて水で2回洗浄し、更に飽和食塩水で1回洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで脱水乾燥し、溶媒を濃縮、乾固した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

(溶出液はクロロホルム-メタノール8:2)で精製し、91%の目的とする誘導体18を得た。

実施例17 誘導体23の合成

5 mlのメタノールにN,N-ジメチルエチレンジアミン0.66 mlを溶解し、12規定塩酸0.16 mlを加え氷冷した。これに、実施例12の方法に従って合成した誘導体14 830%をメタノール5 mlに溶解したものを加え、次いでシアノ水素化ほう素ナトリウム38%を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に二酸化マンガン0.5 gを加え5分間攪拌し、濾別した。濾液に酢酸エチルを加え、水で2回洗浄し、更に飽和食塩水で1回洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで脱水乾燥し、溶媒を濃縮、乾固した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液はクロロホルム-メタノール9:1)により精製し、57%の目的とする誘導体23を得た。

実施例18~28 誘導体19~22および24~30の合成

表3に示す試剤を用いて、実施例17と同様の

操作により、誘導体19~22および24~30を合成した。

表 3

実施例	誘導体番号	試 剤			収 量 (%)
		誘導体 6	$\text{HN} \begin{smallmatrix} \text{R}^2 \\ \text{R}^3 \end{smallmatrix}$ 、 $\text{HN} \begin{smallmatrix} \text{X}^3 \\ \text{X}^4 \end{smallmatrix}$ または $\text{HN} \begin{smallmatrix} \text{X}^3 \\ \text{X}^4 \end{smallmatrix}$ (%)	シアノ水素化ほう素ナトリウム (%)	
18	19	1.0	$\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 0.44	53	61
19	20	1.5	$\text{HN} \begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \end{smallmatrix}$ 0.81	80	160
20	21	1.0	$\text{H}_2\text{NC}(\text{CH}_2\text{OH})_2$ CH_3 0.757	53	118
21	22	1.0	$\text{HN}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$ 0.758	53	102
22	24	1.0	$\text{HN} \begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2 \end{smallmatrix}$ 0.736	53	139
23	25	0.83	$\text{HN} \begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2 \end{smallmatrix}$ 0.600	44	168

表 3 (続き)

実施例	誘導体番号	試 剤			収 量 (mg)
		誘導体 6	$\text{HN} \begin{matrix} \text{R}^2 \\ \text{R}^3 \end{matrix}$ 、 $\text{HN} \begin{matrix} \text{X}^3 \end{matrix}$ または $\text{HN} \begin{matrix} \text{X}^4 \end{matrix}$ (g)	シアノ水素化ほう素ナトリウム (mg)	
24	26	1.0	$\text{HN} \begin{matrix} \text{OH} \\ \text{OH} \end{matrix} \cdot \text{HCl}$ 1.106	53	30
25	27	0.5	$\text{HN} \begin{matrix} \text{O} \end{matrix}$ 0.32	26.5	185
26	28	2.07	$\text{HN} \begin{matrix} \text{NH} \end{matrix}$ 1.29	110	290
27	29	2.0	$\text{HN} \begin{matrix} \text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH} \end{matrix}$ 1.875	106	424
28	30	1.0	$\text{HN} \begin{matrix} \text{NCH}_2\text{CON} \begin{matrix} \text{O} \end{matrix} \end{matrix}$ 1.54	53	152

特許出願人 鐘淵化学工業株式会社
代理人 弁理士 浅野 真一